

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 103 08 353.7

**Anmeldetag:** 27. Februar 2003

**Anmelder/Inhaber:** Aventis Pharma Deutschland GmbH,  
Frankfurt am Main/DE

**Bezeichnung:** Diarylcycloalkylderivate, Verfahren zu ihrer  
Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

**IPC:** C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 12. August 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Remus

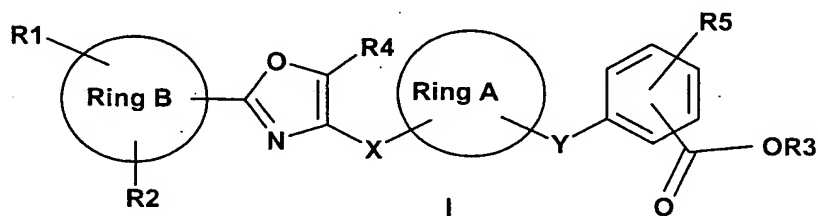
Diarylcycloalkylderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als  
5 Arzneimittel

Die Erfindung betrifft Diarylcycloalkylderivate sowie deren physiologisch  
verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

10 Es sind bereits strukturähnliche Verbindungen zur Behandlung von  
Hyperlipidämie und Diabetes im Stand der Technik beschrieben (WO 2000/64876  
(HOE 1999/S 004) und PCT/EP 02/09221 (DEAV2001/0053K)).

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen,  
15 die eine therapeutisch verwertbare Triglycerid-senkende Wirkung entfalten mit  
günstiger Beeinflussung des Lipid-und Kohlenhydratstoffwechsels, besonders bei  
den Krankheitsbildern der Dyslipidämien, des Diabetes Typ II und des  
metabolischen Syndroms / Syndrom X. Insbesondere bestand die Aufgabe darin,  
Verbindungen mit verbesserter Wirkung gegenüber den Verbindungen aus  
20 PCT/EP 02/09221 zur Verfügung zu stellen. Dies soll insbesondere durch eine  
Aktivierung des PPAR $\alpha$ -Rezeptor erreicht werden.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I



worin bedeuten

Ring A (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkandiyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkendiyl, wobei in den Cycloalkandiyl- oder Cycloalkendiylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

5 Ring B a) Phenyl; oder

b) 5 – 12 gliedriger heteroaromatischer Ring, der ein bis vier Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, 8 bis 14 gliedriger aromatischer Ring, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl;

10

R1 a) im Falle Ring B = a):  
SCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, O-Phenyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl;

b) im Falle Ring B = b):  
15 H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, O-Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl;

c) im Falle Ring B = a) und R4 = Phenyl:  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

20

R2 H, CF<sub>3</sub>;

R4 a) im Falle Ring B = a):  
Phenyl;

25

b) im Falle Ring B = b):  
H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

c) im Falle Ring B = a) und R1 = a):  
30 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R5 H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R3 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

X (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkandiyl, wobei in der Alkandiylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

Y (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkandiyl, wobei in der Alkandiylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

Ring A (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkandiyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkendiyl, wobei in den Cycloalkandiyl- oder Cycloalkendiylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

Ring B a) Phenyl, oder

b) 5 – 12 gliedriger heteroaromatischer Ring, der ein bis vier Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, 8 bis 14 gliedriger aromatischer Ring, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl;

R1 a) im Falle Ring B = a):

SCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, O-Phenyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl;

b) im Falle Ring B = b):

H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, O-Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl;

c) im Falle Ring B = a) und R4 = Phenyl:

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R H, CF<sub>3</sub>;

R4 a) im Falle Ring B = a):  
Phenyl;

5.

b) im Falle Ring B = b):  
H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

c) im Falle Ring B = a) und R1 = a):  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

10

R5 H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R3 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

15

X CH<sub>2</sub>-O;

Y (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkandiyl, wobei in der Alkandiylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können.

20

Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

Ring A (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkandiyl, worin ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann;

25

Ring B a) Phenyl, oder

b) 5 – 12 gliedriger heteroaromatischer Ring, der ein bis vier Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, 8 bis 14 gliedriger aromatischer Ring, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl;

30

R1 a) im Falle Ring B = a):

SCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, O-Phenyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl;

b) im Falle Ring B = b):

H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, O-Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl;

c) im Falle Ring B = a) und R<sub>4</sub> = Phenyl:

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

10 R<sub>2</sub> H, CF<sub>3</sub>;

R<sub>4</sub> a) im Falle Ring B = a):  
Phenyl;

15 b) im Falle Ring B = b):  
H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

c) im Falle Ring B = a) und R<sub>1</sub> = a):  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

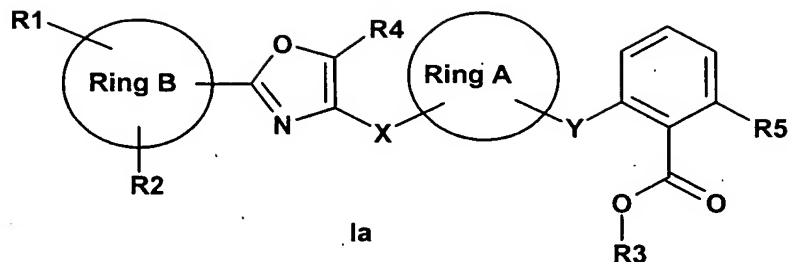
20 R<sub>5</sub> H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R<sub>3</sub> H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

25 X CH<sub>2</sub>-O;

Y CH<sub>2</sub>-O.

30 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel Ia,



worin Ring A, Ring B, R1, R2, R3, R4, R5, X und Y wie oben definiert sind.

Besonders bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel 1a, worin

R3 H und

R5 Methyl bedeutet

oder

Verbindungen der Formel 1a, worin bedeuten

Ring A (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkandiyl;

Ring B a) Phenyl; oder

b) 5 – 12 gliedriger heteroaromatischer Ring, der ein bis vier Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, 8 bis 14 gliedriger aromatischer Ring, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl;

R1 a) im Falle Ring B = a):

SCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, O-Phenyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl;

b) im Falle Ring B = b):

H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, O-Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl;

c) im Falle Ring B = a) und R4 = Phenyl:  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

5 R2 H, CF<sub>3</sub>;

R4 a) im Falle Ring B = a):  
Phenyl;

10 b) im Falle Ring B = b):  
H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

c) im Falle Ring B = a) und R1/R2 = a):  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

15

R5 Methyl;

R3 H;

20 X CH<sub>2</sub>-O;

Y CH<sub>2</sub>-O.

25 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I und Ia,

worin der zentrale Cycloalkandiylring 1,3-cis verknüpft ist.

30 Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formeln I und Ia, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.



Die Alkylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4 und R5 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

Unter einem heteroaromatischen Ring werden sowohl mono- als auch bicyclische  
 5 ringe verstanden, insbesondere solche, die 1 bis 4 Stickstoffatome und/oder 1 Sauerstoff bzw. 1 Schwefelatom enthalten, wie z.B.: Furan, Thiophen, Thiazol, Oxazol, Thiadiazol, Triazol, Pyridin, Triazin, Chinolin, Isochinolin, Indol, Benzothiophen, Benzofuran, Benzotriazol. Aromatische Ringe können mono- oder bicyclisch und auch anneliert sein, wie z.B. Naphthyl, Benzo[1,3]dioxol, Dihydro-  
 10 benzo[1,4]-dioxin.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch  
 15 verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-,  
 20 Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

25 Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

30 Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den

Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der  
5 erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem.  
Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu  
einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs  
können selbst wirksam sein oder nicht.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen  
polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe  
Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen  
gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

15 Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I"  
auf Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze,  
Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den  
20 gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von  
Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten  
Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des  
Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg  
(typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B.  
25 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0  
mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro  
Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für  
diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10  
mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des  
30 Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1  
mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum  
Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg,  
typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten

Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser-

oder Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wäßrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch

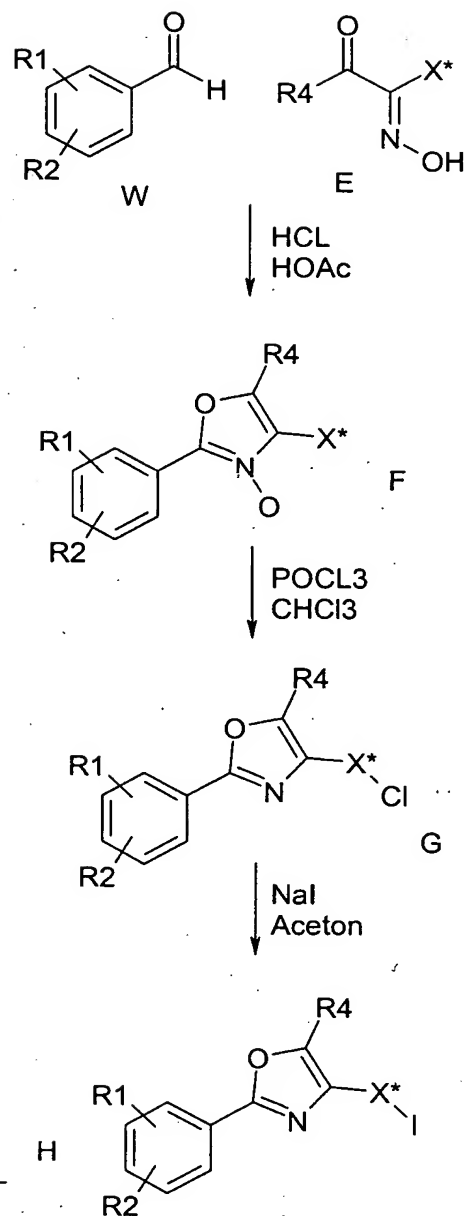
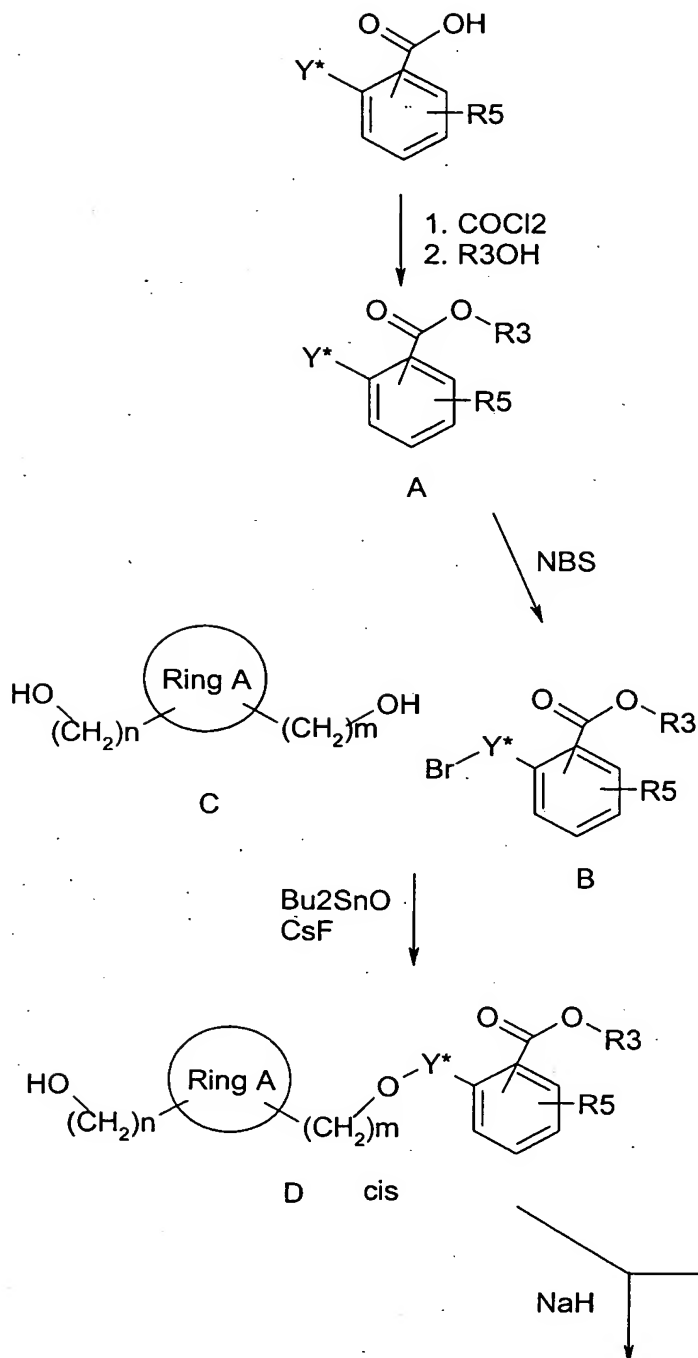
gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

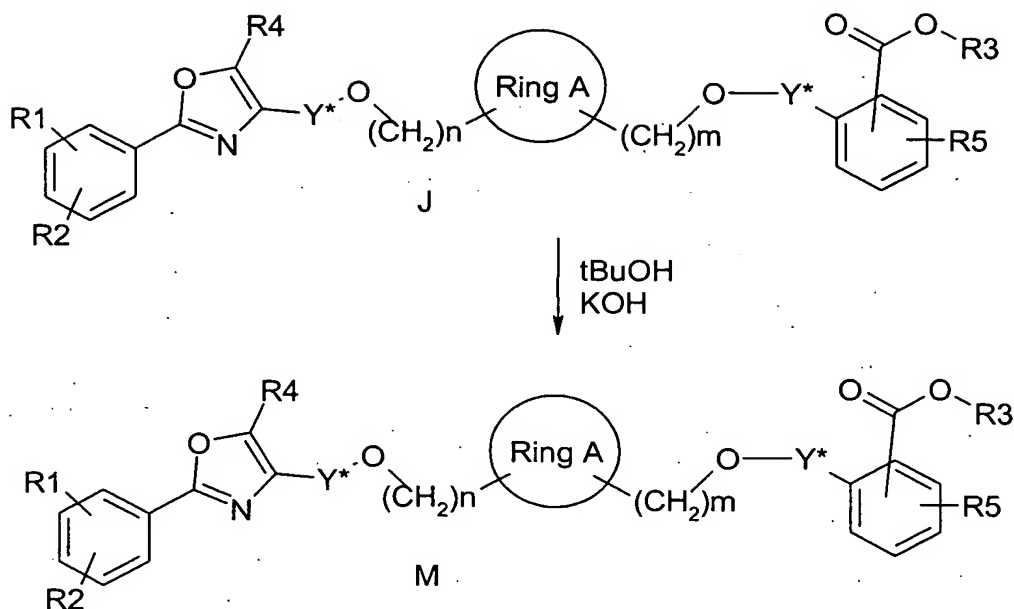
Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln I und Ia können entsprechend dem folgenden Reaktionsschema erhalten werden:





Es werden Verbindungen der allgemeinen Formel A, worin R3, R5 und Y die oben beschriebenen Bedeutungen haben mit NBS in einem inerten Lösungsmittel (z. B. CCl<sub>4</sub>) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel B umgesetzt.

Die Verbindung der allgemeinen Formel B wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel C, worin n und m jeweils 0-5 bedeuten können, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel D umgesetzt, worin R1, R2, R4 m, n und Y die oben beschriebenen Bedeutungen haben, dabei wird die Komponente C zunächst mit Dibutylzinnoxid in Toluol mehrere Stunden am Wasserabscheider erhitzt und dann unter Zusatz von Dimethylformamid, Cäsiumfluorid und Bromid B durch mehrstündiges Rühren bei Raumtemp. zu D umgesetzt.

Die Verbindung der allgemeinen Formel E wird mit einem Aldehyd der allgemeinen Formel W (z. B. Benzaldehyd, Thiophen- oder Furancarbaldehyd) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel F umgesetzt, worin R1, R2, R4 und X die oben beschriebenen Bedeutungen haben, dabei wird die Komponenten E und F zunächst in Essigsäure gelöst und bis zum vollständigen Umsatz HCl eingeleitet, wobei man Verbindungen der allgemeinen Formel F erhält.

Die Verbindung der allgemeinen Formel F, worin R1, R2, R4 und X die oben beschriebenen Bedeutungen haben, wird mit POCl<sub>3</sub> in Chloroform mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt, wobei man Verbindungen der allgemeinen Formel G erhält.

5

Verbindungen der allgemeinen Formel G, worin R1, R2, R4 und X die oben beschriebenen Bedeutungen haben, werden mit NaI in Aceton unter mehrstündigem Erhitzen zum Rückfluss zu einer Verbindung der allgemeinen Formel H umgesetzt.

10

Die Verbindung der allgemeinen Formel D wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel H, worin Y die oben beschriebene Bedeutung hat, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel J umgesetzt, worin R1, R2, R4, R5, X und Y die oben beschriebenen Bedeutungen haben. Zur Knüpfung einer Etherbindung wird D beispielsweise in einer Mischung aus Dimethylformamid und Tetrahydrofuran mit einer starken Base wie Na-Hydrid bei Raumtemp. deprotoniert und dann mit der Komponente H alkyliert.

15

Die Verbindung der allgemeinen Formel J wird zu Verbindungen der Formel M umgesetzt worin R1, R2, R4, R5, X und Y die oben beschriebenen Bedeutungen haben, indem man die Esterfunktion beispielsweise durch Erhitzen mit Kaliumhydroxid in einem Alkohol (Ethanol, tert. Butanol) einer Verseifung unterwirft und die Carbonsäuregruppe der Formel I durch Ansäuern freisetzt. Diese Carbonsäuregruppe kann nach üblichen Methoden zur Gruppe der Formel -(C=O)-OR<sub>3</sub>, worin R<sub>3</sub> die oben beschriebene Bedeutung hat, derivatisiert werden.

20

25

Andere Verbindungen können entsprechend oder nach bekannten Verfahren erhalten werden.

Die Verbindungen der Formeln I und Ia zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen aus. Sie beeinflussen den Fett- und Zuckerstoffwechsel positiv, sie senken insbesondere den Triglyceridspiegel und

30



sind zur Prävention und Behandlung von Typ II Diabetes und Arteriosklerose geeignet.

Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden, die beispielsweise eine günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen haben und die beispielsweise ausgewählt sind aus Antidiabetika, Antiadiposita, blutdrucksenkenden Wirkstoffen und Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

Als weitere pharmakologisch wirksame Substanzen sind insbesondere geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe [www.lantus.com](http://www.lantus.com)) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den

Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705, verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem  $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice"

- Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) , Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00 / 63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten,  $\beta$ 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyl-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-

Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881),

- 5 DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- $\beta$ -Agonisten verabreicht.

- 10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

- 15 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

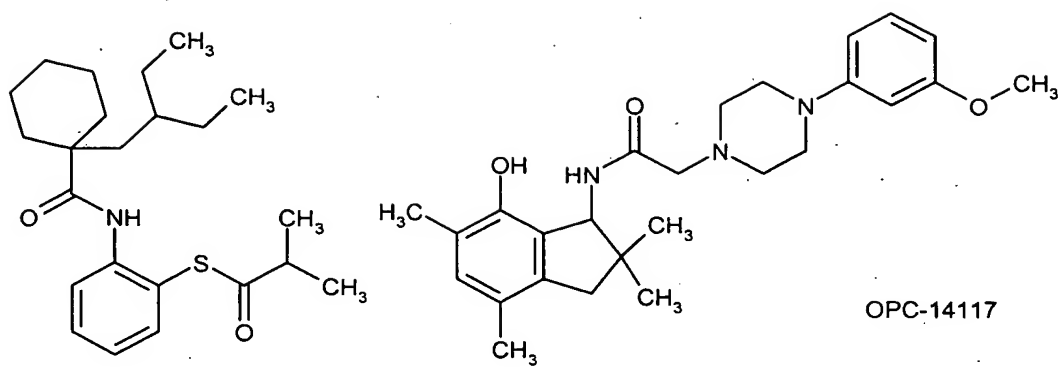
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

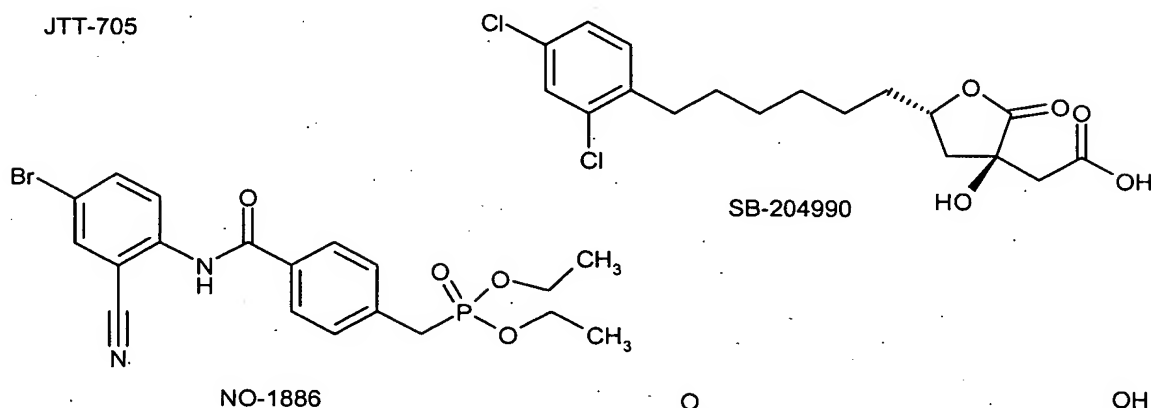
- 25 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax<sup>®</sup> (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, *ADVANCES IN THERAPY* (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax<sup>®</sup> kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und

Caromax<sup>®</sup>. Caromax<sup>®</sup> kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

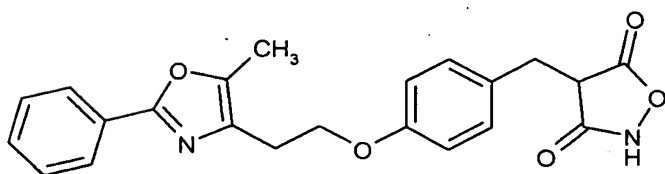
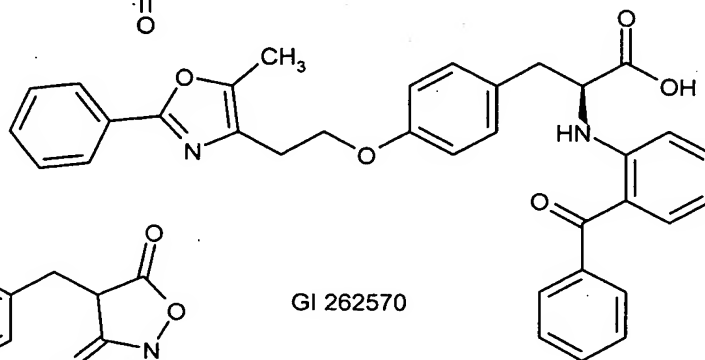
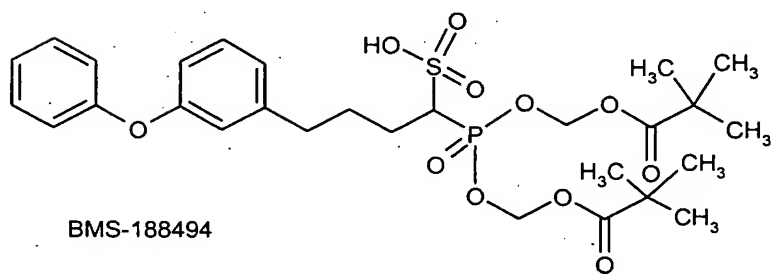
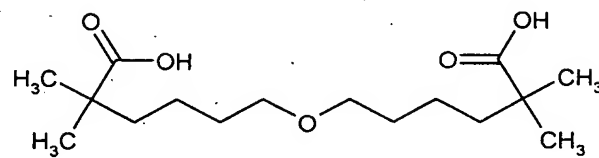
- Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen
- 5 Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.



JTT-705



SB-204990





Diese Erfindung bezieht sich weiterhin auf die Verwendung von Verbindungen der Formeln I und Ia und ihren pharmazeutischen Zusammensetzungen als PPAR-Liganden-Rezeptor-Binder. Die erfindungsgemäßen PPAR-Liganden-Rezeptor-Binder eignen sich als Agonisten oder Antagonisten des PPAR-Rezeptors.

- 5 Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR) können in die drei Subtypen  $PPAR\alpha$ ,  $PPAR\delta$  und  $PPAR\gamma$  unterteilt werden. Diese werden von verschiedenen Genen codiert (Motojima, Cell Structure and Function, 18:267-277, 1993). Darüber hinaus gibt es zwei Isotope von  $PPAR\gamma$ ,  $PPAR\gamma_1$  und  $\gamma_2$ . Diese beiden Proteine unterscheiden sich in 30  $NH_2$ -terminalen Aminosäuren und sind das Ergebnis
- 10 eines alternativen Einsatzes von Promotoren und einer differenziellen mRNA-Spleißung (Vidal-Puig, Jiminez, Linan, Lowell, Hamann, Hu, Spiegelman, Flier, Moller, J. Clin. Invest., 97:2553-2561, 1996).

- Bei PPAR-modulierten biologischen Prozessen handelt es sich um solche Prozesse, die von Rezeptoren oder Kombinationen von Rezeptoren moduliert
- 15 werden, die auf die in diesem Patent beschriebenen PPAR-Rezeptor-Liganden ansprechen. Diese Prozesse umfassen beispielsweise den Plasmalipidtransport und den Fettsäurekatabolismus, die Regulierung von Insulinempfindlichkeit und Blutzuckerspiegeln, die beteiligt sind an Hypoglykämie/Hyperinsulinismus (die z.B. bedingt sind durch Funktionsstörungen der Pankreas-Betazellen,
- 20 insulinsezernierende Tumoren und/oder Autoimmunhypoglykämie infolge von Autoantikörpern gegen Insulin, den Insulinrezeptor, oder Autoantikörper, die eine stimulierende Wirkung auf Pankreas-Betazellen haben), Makrophagen-Differenzierung, die zur Bildung atherosklerotischer Plaques, zu entzündlichen Reaktionen, Karzinogenese, Hyperplasie oder Adipozyten-Differenzierung führt.
- 25 Adipositas ist eine übermäßige Ansammlung von Fettgewebe. Jüngste Arbeiten auf diesem Gebiet haben aufgezeigt, dass  $PPAR\gamma$  eine zentrale Rolle bei der Genexpression und Differenzierung von Adipozyten spielt. Übermäßiges Fettgewebe ist assoziiert mit der Entwicklung schwerer Erkrankungen wie beispielsweise nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus (NIDDM), Hypertonie,
- 30 Erkrankungen der Koronararterien, Hyperlipidämie, Adipositas und bestimmte maligne Krankheitsbilder. Die Adipozyten können sich durch die Bildung von

Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) und anderen Molekülen auch auf die Glukosehomeostase auswirken.

Nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus (NIDDM) oder Typ-II-Diabetes ist die häufigere Form von Diabetes. An dieser Form der Krankheit leiden etwa 90-95% der Hyperglykämie-Patienten. Bei NIDDM liegen anscheinend eine Reduzierung der Masse der Pankreas-Betazellen, mehrere verschiedene Störungen der Insulinsekretion oder eine reduzierte Insulinempfindlichkeit des Gewebes vor. Die Symptome dieser Form von Diabetes umfassen Müdigkeit, häufiges Wasserlassen, Durst, verschwommenes Sehen, häufige Infektionen und langsames Heilen von Wunden, diabetische Nervenschädigungen und Nierenerkrankungen.

Resistenz gegen die metabolischen Wirkungen von Insulin ist eines der Hauptmerkmale von nicht-insulinpflichtigem Diabetes (NIDDM). Insulinresistenz ist gekennzeichnet durch eine beeinträchtigte Aufnahme und Umsetzung von Glukose in insulinempfindlichen Zielorganen wie beispielsweise Adipozyten und Skelettmuskeln, sowie durch eine beeinträchtigte Hemmung der hepatischen Glukoneogenese. Der funktionelle Insulinmangel und die fehlende Unterdrückung der hepatischen Glukoneogenese durch Insulin führt zu Hyperglykämie im nüchternen Zustand. Die Pankreas-Betazellen kompensieren die Insulinresistenz, indem sie verstärkt Insulin sezernieren. Doch die Betazellen können diese hohe Insulinbildung nicht aufrechterhalten, so dass die Glukose-induzierte Insulinsekretion zurückgeht und es zu einer Verschlechterung der Glukosehomeostase und schließlich zur Entwicklung eines manifesten Diabetes kommt.

Hyperinsulinämie steht ebenfalls in Zusammenhang mit Insulinresistenz, Hypertriglyceridämie und erhöhten Plasmakonzentrationen von Lipoproteinen niedriger Dichte. Der Zusammenhang von Insulinresistenz und Hyperinsulinämie mit diesen Stoffwechselstörungen wurde „Syndrom X“ genannt und wird stark mit einem erhöhten Risiko von Hypertonie und Erkrankungen der Koronararterien assoziiert.

Metformin ist dem Fachmann zur Behandlung von Diabetes beim Menschen bekannt (US-Patent Nr. 3,174,901). Metformin bewirkt primär eine reduzierte Glukosebildung in der Leber. Troglitazon® wirkt bekanntlich primär auf die Verbesserung der Fähigkeit der Skelettmuskeln, auf Insulin zu reagieren und Glukose aufzunehmen. Es ist bekannt, dass eine Kombinationstherapie von Metformin und Troglitazon zur Behandlung von Störungen eingesetzt werden kann, die mit Diabetes einhergehen (DDT 3:79-88, 1998).

Es wurde beobachtet, dass PPAR $\gamma$ -Aktivatoren, insbesondere Troglitazon®, bei Liposarkomen (Fett-Tumoren) Krebsgewebe in normale Zellen umwandeln (PNAS 96:3951-3956, 1999). Ferner wurde vermutet, dass PPAR $\gamma$ -Aktivatoren zur Behandlung von Brust- und Darmkrebs nützlich sein könnten (PNAS 95:8806-8811, 1998, Nature Medicine 4:1046-1052, 1998).

Darüber hinaus wurden PPAR $\gamma$ -Aktivatoren wie beispielsweise Troglitazon® auch zur Behandlung des polyzystischen Ovarialsyndroms (PCO) eingesetzt. Dieses bei Frauen auftretende Syndrom ist durch chronische Anovulation und Hyperandrogenismus gekennzeichnet. Bei Frauen mit diesem Syndrom liegen häufig auch Insulinresistenz und ein erhöhtes Risiko der Entwicklung von nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus vor (Dunaif, Scott, Finegood, Quintana, Whitcomb, J. Clin. Endocrinol. Metab., 81:3299, 1996).

Ferner wurde kürzlich entdeckt, dass PPAR $\gamma$ -Aktivatoren die Bildung von Progesteron steigern und die Steroidgenese in Granulosa-Zellkulturen hemmen und sich daher zur Behandlung des Klimakteriums eignen können (US-Patent Nr. 5,814,647 Urban et al., 29. September 1998; B. Lorke et al., Journal of Endocrinology, 159, 429-39, 1998). Klimakterium ist definiert als das Syndrom der endokrinen, somatischen und psychologischen Veränderungen, die zum Ende der fortpflanzungsfähigen Phase von Frauen auftreten.

Peroxisome sind Zellorganellen, die an der Kontrolle von Redox-Potenzial und oxidativem Stress von Zellen beteiligt sind, indem sie eine Vielzahl von Substraten wie beispielsweise Wasserstoffperoxid metabolisieren. Es gibt eine Reihe von Störungen, die mit oxidativem Stress assoziiert sind. So gehen beispielsweise

entzündliche Reaktionen auf Gewebeverletzungen, die Pathogenese von Emphysemen, Ischämie-assoziierte Organschädigungen (Schock), Doxorubicin-induzierte Herzscheidigungen, Arzneimittel-induzierte Hepatotoxizität, Atherosklerose und durch Hyperoxie bedingte Lungenschädigungen jeweils mit der Bildung reaktiver Sauerstoff-Spezies und einer Veränderung der Reduktionsfähigkeit der Zelle einher. Daher wird erwogen, dass PPAR $\alpha$ -Aktivatoren unter anderem das Redox-Potenzial und den oxidativen Stress in Zellen regulieren und zur Behandlung dieser Störungen nützlich sein könnten (Poynter et al., J. Biol. Chem. 273, 32833-41, 1998).

Es wurde ebenfalls entdeckt, dass PPAR $\alpha$ -Agonisten die NF $\kappa$ B-medierte Transkription hemmen und dadurch verschiedene Entzündungsreaktionen modulieren, wie etwa die Enzympfade der induzierbaren Stickoxid-Synthase (NOS) und Cyclooxygenase-2 (COX-2) (Pineda-Torra, I. et al., 1999, Curr. Opinion in Lipidology, 10, 151-9) und daher für therapeutische Eingriffe bei einer großen Vielfalt von Entzündungskrankheiten und anderen pathologischen Zuständen eingesetzt werden können (Colville-Nash et al., Journal of Immunology, 161, 978-84, 1998; Staels et al, Nature, 393, 790-3, 1998).

Peroxisom-Proliferatoren aktivieren PPAR, die wiederum als Transkriptionsfaktoren wirken und Differenzierung, Zellwachstum und Proliferation von Peroxisomen verursachen. Es wird auch vermutet, dass PPAR-Aktivatoren eine Rolle bei Hyperplasie und Carcinogenese spielen und die enzymatischen Fähigkeiten von Tierzellen wie beispielsweise Nagerzellen verändern, doch diese PPAR-Aktivatoren scheinen nur minimale negative Auswirkungen auf menschliche Zellen zu haben (Green, Biochem. Pharm. 43(3):393, 1992). Die Aktivierung von PPAR führt zu einem raschen Anstieg von Gammaglutamyltranspeptidase und -katalase.

PPAR $\alpha$  wird durch eine Reihe von Fettsäuren mittlerer Länge und langkettigen Fettsäuren aktiviert und ist an der Stimulierung der  $\beta$ -Oxidation von Fettsäuren in Geweben wie Leber, Herz, Skelettmuskel und braunes Fettgewebe beteiligt (Isseman und Green, ibid.; Beck et al., Proc. R. Soc. Lond. 247:83-87, 1992; Gottlicher et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4653-4657, 1992).

Pharmakologische PPAR $\alpha$ -Aktivatoren wie beispielsweise Fenofibrat, Clofibrat, Genfibrozil und Bezafibrat sind ebenfalls an der erheblichen Reduzierung von Plasmatriglyceriden sowie einer mäßigen Reduzierung von LDL-Cholesterin beteiligt, und sie werden insbesondere zur Behandlung von Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie und Adipositas eingesetzt. PPAR $\alpha$  ist bekanntlich auch an entzündlichen Störungen beteiligt (Schoonjans, K., Current Opinion in Lipidology, 8, 159-66, 1997).

Der menschliche nukleäre Rezeptor PPAR $\delta$  wurde aus einer cDNA-Bibliothek menschlicher Osteosarkomzellen kloniert und wird bei A. Schmidt et al., Molecular Endocrinology, 6:1634-1641 (1992) vollständig beschrieben. Der Inhalt dieser Ausführungen wird durch Bezugnahme in diese Patentschrift aufgenommen. Es sei darauf hingewiesen, dass PPAR $\delta$  in der Literatur auch als PPAR $\beta$  und als NUC1 bezeichnet wird, wobei sich jeder dieser Namen auf denselben Rezeptor bezieht. So wird der Rezeptor beispielsweise bei A. Schmidt et al., Molecular Endocrinology, 6:1634-1641, 1992 als NUC1 bezeichnet. PPAR $\delta$  wird sowohl in embryonalen als auch in adulten Geweben festgestellt. Es wurde berichtet, dass dieser Rezeptor an der Regulierung der Expression einiger fettspezifischer Gene beteiligt ist und eine Rolle im Prozess der Adipogenese spielt (Amri, E. et al., J. Biol. Chem. 270, 2367-71, 1995).

Man weiß, dass atherosklerotische Erkrankungen durch eine Reihe von Faktoren verursacht werden wie beispielsweise Hypertonie, Diabetes, geringe Spiegel von Lipoproteinen hoher Dichte (HDL) und hohe Spiegel von Lipoproteinen niedriger Dichte (LDL). Zusätzlich zur Reduzierung der Risiken durch Effekte auf die Konzentration der Plasmalipide und andere Risikofaktoren haben PPAR $\alpha$ -Agonisten direkte atheroprotektive Wirkungen (Frick, M.H. et al., 1997, Circulation 96:2137-2143, de Faire et al., 1997, Cardiovasc. Drugs Ther. 11 Suppl. 1:257-63).

Kürzlich wurde festgestellt, dass PPAR $\delta$ -Agonisten nützlich sind, um HDL-Spiegel zu erhöhen und sich daher zur Behandlung atherosklerotischer Erkrankungen eignen (Leibowitz et al., WO/9728149). Atherosklerotische Erkrankungen umfassen Gefäßkrankheiten, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen und Erkrankungen der peripheren Gefäße. Koronare Herzkrankheit

umfasst Tod durch koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt und koronare Revaskularisierung. Zerebrovaskuläre Erkrankungen umfassen ischämische oder hämorrhagische Infarkte und transiente ischämische Anfälle.

PPAR $\gamma$ -Subtypen sind an der Aktivierung der Adipozyten-Differenzierung beteiligt und spielen keine Rolle bei der Stimulierung der Peroxisomproliferation in der Leber. Die Aktivierung von PPAR $\gamma$  ist an der Adipozyten-Differenzierung durch die Aktivierung der Adipozyten-spezifischen Genexpression beteiligt (Lehmann, Moore, Smith-Oliver, Wilkison, Willson, Kliewer, J. Biol. Chem., 270:12953-12956, 1995). Die DNA-Sequenzen der PPAR $\gamma$ -Subtypen sind bei Elbrecht et al., BBRC 224; 431-437 (1996) beschrieben. Obwohl Peroxisom-Proliferatoren einschließlich Fibraten und Fettsäuren die transkriptionale Aktivität von PPARs aktivieren, wurden nur Prostaglandin J<sub>2</sub>-Derivate wie der Arachidonsäure-Metabolit 15-Deoxy-Delta<sup>12</sup>, 14-Prostaglandin J<sub>2</sub> (15d-PGJ<sub>2</sub>) als natürliche Liganden identifiziert, die spezifisch für den PPAR $\gamma$ -Subtyp sind, der auch an Thiazolidindione bindet. Dieses Prostaglandin aktiviert die PPAR $\gamma$ -abhängige Adipogenese, aktiviert PPAR $\alpha$  aber nur in hohen Konzentrationen (Formann, Tontonoz, Chen, Brun, Spiegelman, Evans, Cell, 83:803-812, 1995; Kliewer, Lenhard, Wilson, Patel, Morris, Lehmann, Cell, 83:813-819, 1995). Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die Subtypen der PPAR-Familie sich in ihrer pharmakologischen Reaktion auf Liganden unterscheiden.

Daraus ergibt sich, dass Verbindungen, die PPAR $\alpha$  oder sowohl PPAR $\alpha$  als auch PPAR $\gamma$  aktivieren, wirkungsvolle hypotriglyceridämische Arzneimittel sein müssten, die zur Behandlung von mit Atherosklerose assoziierter Dislipidämie, nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus, Syndrom X (Staels, B. et al., Curr. Pharm. Des., 3 (1), 1-4 (1997)) und familiärer kombinierter Hyperlipidämie (FCH) eingesetzt werden können. Syndrom X ist das Syndrom, das durch ein erstes insulinresistentes Stadium charakterisiert ist, das Hyperinsulinämie, Dyslipidämie und eine beeinträchtigte Glukosetoleranz bewirkt und zu nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus (Typ II-Diabetes) progredieren kann, der durch Hyperglykämie gekennzeichnet ist. FCH ist durch Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie bei demselben Patienten und in derselben Familie gekennzeichnet.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, die sich zur Modulierung von PPAR-Rezeptoren eignen, sowie eine Reihe anderer damit verbundener pharmazeutischer Anwendungen.

Die Verbindungen der Formeln I und Ia eignen sich insbesondere zur Behandlung von Dyslipidämie, Insulinresistenz, Typ I und Typ II Diabetes, Störungen der Glucose-Toleranz, Syndrom X, Obesitas, Essstörungen, Thrombosen, Entzündungen, Cardiomyopathie sowie zum Beta-Zellen Schutz und Fettsäure-Oxidationsschutz (siehe z.B. Jean-Charles Fruchart, Bart Staels and Patrick Duriez:

PPARS, Metabolic Disease and Atherosclerosis, Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 2001; Sander Kersten, Beatrice Desvergne & Walter Wahli: Roles of PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405 ,25 MAY 2000 ; Ines Pineda Torra, Giulia Chinetti, Caroline Duval, Jean-Charles Fruchart and Bart Staels: Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001 , 245-254).

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Für die Analyse der Wirkstärke von Substanzen, die an humanes PPARalpha binden und es in agonistischer Weise aktivieren, wird eine stabil transfizierte HEK-Zelllinie (HEK= human embryo kidney) benutzt, die hier als „PPARalpha-Reporterzelllinie“ bezeichnet wird.

Die Aktivität von PPARalpha-Agonisten wird in einem 3-Tagestest bestimmt, der nachfolgend beschrieben ist:

Die PPARalpha-Reporterzelllinie wird bis zu einer 80 %igen Konfluenz in DMEM-Medium (# 41965-039, Life Technologies) kultiviert, das mit folgenden Zusätzen versehen ist: 10% cs-FKS (fötales Kälberserum, #SH-30068.03, Hyclone), Antibiotika (0,5 mg/ml Zeozin [#R250-01, Invitrogen], 0,5 mg/ml G418 [#10131-019, Life Technologies], 1% Penicillin-Streptomycin- Lösung [#15140-031, Life Technologies]) und 2 mM L-Glutamin (#25030-032, Life Technologies). Die Kultivierung erfolgt in Standard-Zellkulturflaschen (# 33111, Becton Dickinson) in einem Zellkulturbrutschrank bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub>. Die zu 80% konfluenten Zellen

werden einmal mit 30 ml PBS gewaschen (#14190-094, Life Technologies), mit 2 ml Trypsinlösung (#25300-054, Life Technologies) für 2 min bei 37°C behandelt, in 5 ml des oben beschriebenen Mediums aufgenommen und in einem Zellzählgerät gezählt. Nach der Verdünnung auf 500.000 Zellen/ml werden jeweils 100.000  
 5 Zellen pro Loch einer 96 Loch-Mikrotiterplatte mit klarem Plastikboden (#3610, Corning Costar) ausgesät. Die Platten werden für 24 h in einem Zellkulturbrutschrank bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub> inkubiert.

Zu testende PPARAlpha-Agonisten werden in einer Konzentration von 10 mM in  
 10 DMSO gelöst. Diese Stocklösung wird in phenolrot-freiem DMEM Medium (#21063-029, Life Technologies) verdünnt, das mit 5% of cs-FKS (#SH-30068.03, Hyclone), 2 mM L-Glutamin (#25030-032, Life Technologies) und den bereits unter dem Punkt „Aussaat der Zellen“ beschriebenen Antibiotika (Zeozin, G418, Penicillin und Streptomycin) versetzt war.

15 Üblicherweise werden Testsubstanzen in 11 verschiedenen Konzentrationen getestet (10 µM; 3.3 µM; 1 µM; 0.33 µM; 0,1 µM; 0,033 µM; 0,01 µM; 0,0033 µM; 0,001 µM; 0,00033 µM; und 0,0001 µM). Potentere Verbindungen werden in Konzentrationsbereichen von 1 µM bis 10 pM bzw. 100 nM bis 1 pM geprüft. Das Medium der an Tag 1 ausgesäten PPARAlpha-Reporterzelllinie wird  
 20 vollständig aus jedem Loch abgesaugt und die in Medium verdünnten Testsubstanzen sofort zu den Zellen zugegeben. Die Verdünnung und Zugabe der Substanzen kann mit einem Roboter erfolgen (Beckman Biomek 2000). Das  
 25 Endvolumen der in Medium verdünnten Testsubstanzen beträgt 100 µl pro Loch einer 96 Lochplatte. Die DMSO-Konzentration in dem Assay ist immer unter 0.1 % v/v, um zelltoxische Effekte des Lösungsmittels zu vermeiden.

Jede Platte wird mit einem Standard PPARAlpha-Agonisten belegt, der ebenfalls in 11 verschiedenen Konzentrationen verdünnt wird, um die Funktionsfähigkeit des Assays in jeder Einzelplatte nachzuweisen. Die Testplatten werden für 24h in einem Brutschrank bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub> inkubiert.

30 Die mit den Testsubstanzen behandelten PPARAlpha-Reporterzellen werden aus dem Brutschrank entnommen und für 1h bei -20°C eingefroren, um die Zelllyse zu verbessern. Nach dem Auftauen der Platten, das über mindestens 30 min. bei



Raumtemperatur erfolgt, werden 50 µl Puffer 1 (Luc-Screen kit #LS1000, PE Biosystems Tropix) zu jedem Loch zupipettiert und die Platten im Anschluß daran in ein Lumineszenzmeßgerät mit Pipettiereinheit (Luminoscan Ascent, LabSystems) überführt. Die Luziferasereaktion wird in dem Meßgerät durch

5 Zupipettieren von je 50 µl Puffer 2 (Luc-Screen kit #LS1000, PE Biosystems Tropix) zu jedem Loch der 96 Lochplatte gestartet. Die Zugabe des Puffers in jedes einzelne Loch erfolgt in definierten und gleichen Zeitintervallen nach den Angaben des Geräteherstellers (LabSystems). Alle Proben werden exakt 16 min. nach Zugabe von Puffer 2 gemessen. Die Meßzeit beträgt 10 sec. pro Probe.

10

Die Rohdaten des Lumineszenzmessgerätes werden in ein Microsoft Excel-File transferiert. Dosis-Wirkungskurven, sowie EC<sub>50</sub>-Werte werden mit dem Programm XL.Fit nach Vorgabe des Herstellers (IDBS) berechnet.

15 Die Ergebnisse für die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind in der folgenden Tabelle I angegeben:

Tabelle I

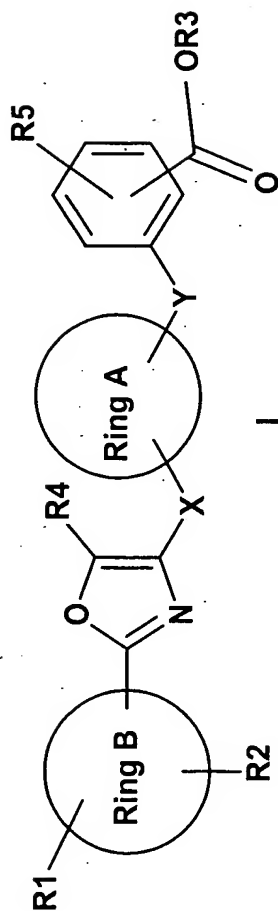
Beispiel Nr.	EC50 PPARalpha [nM]
I	0,2
III	0,2
IV	0,6
X	0,3
XI	34
XII	26
XIII	0,06

20 Aus der Tabelle I ist ersichtlich, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I den PPAR $\alpha$ -Rezeptor aktivieren und damit analog zu klinisch

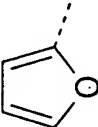
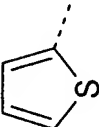
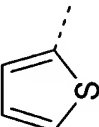
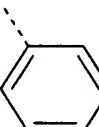
verwendeten Fibraten im Organismus eine Triglyceridsenkung bewirken (siehe z.B. J.-Ch. Fruchard et al .,: PPARS, Metabolic Disease and Atherosclerosis, Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 2001; S. Kersten et al.: Roles of PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405 ,25 MAY 2000 ;I. Pineda et al.:

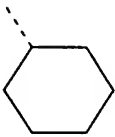
- 5 Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice,Curr Opin Lipidol 12: 2001 , 245-254).

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.



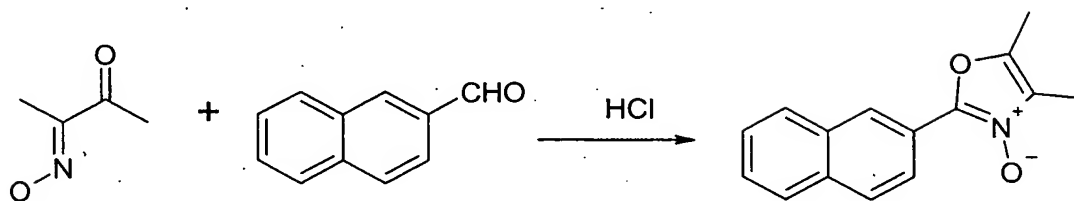
	R1	R2	Ring B	R4	X	Ring A	Y	R3	R5
I	H	H		Me	CH2O	cis 1,3 Cy	CH2O	H	6-Me
II	H	H		Me	CH2O	cis 1,3 Cy	CH2O	H	6-Me
III	H	H		Me	CH2O	cis 1,3 Cy	CH2O	H	6-Me

	R1	R2	Ring B	R4	X	Ring A	Y	R3	R5
IV	5-Me	H		Me	CH2O	cis 1,3 Cy	CH2O	H	6-Me
V	5-Me	H		Me	CH2O	cis 1,3 Cy	CH2O	H	6-Me
VI	4-SCF3	H	Ph	Me	CH2O	cis 1,3 Cy	CH2O	H	6-Me
VII	3-OCF2- CF2H	H	Ph	Me	CH2O	cis 1,3 Cy	CH2O	H	6-Me
VIII	4-OPh	H	Ph	Me	CH2O	cis 1,3 Cy	CH2O	H	6-Me
IX	H	H		Me	CH2O	cis 1,3 Cy	CH2O	H	6-Me
X	3-O-C2H4- O-Me	5-CF3		Me	CH2O	cis 1,3 Cy	CH2O	H	6-Me

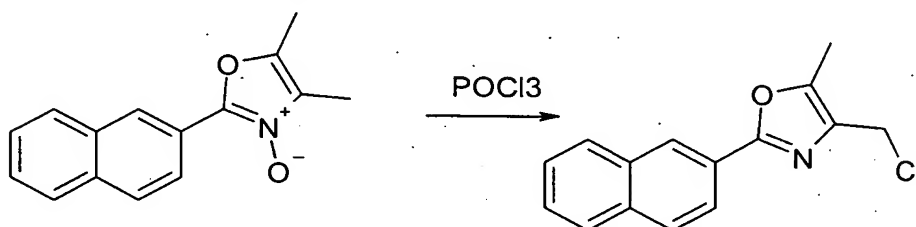
	R1	R2	Ring B	R4	X	Ring A	Y	R3	R5
XI	4-Me	H	Ph	Ph	CH <sub>2</sub> O	cis 1,3 Cy	CH <sub>2</sub> O	H	6-Me
XII	3-OMe	H	Ph	Ph	CH <sub>2</sub> O	cis 1,3 Cy	CH <sub>2</sub> O	H	6-Me
XIII	H	H		H	CH <sub>2</sub> O	cis 1,3 Cy	CH <sub>2</sub> O	H	6-Me

cis 1,3 Cy bedeutet: cis substituiertes Cyclohexan-1,3-diyl

----: gibt die Verknüpfung an

**Beispiel I**4,5-Dimethyl-2-naphthalen-2-yl-oxazole 3-oxide

18.4 g Diacetylmonoxim und 31.2 g 2-Naphthaldehyd werden in 50 ml Eisessig gegeben und 30 Minuten unter Eiskühlung HCl Gas durchgeleitet. Durch Zugabe von Methyl-tert-butylether wird das Produkt als Hydrochlorid ausgefällt, abgesaugt und der Niederschlag mit Methyl-tert-butylether gewaschen. Man suspendiert den Niederschlag in einem Dichlormethan / Wasser Gemisch und stellt mit Ammoniak einen basischen pH-Wert ein. Es wird dreimal mit je 500 ml Dichlormethan und Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 40.3 g 4,5-Dimethyl-2-naphthalen-2-yl-oxazole 3-oxide als gelben Feststoff. C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (239.28), MS(ESI) = 240 (M+H<sup>+</sup>).

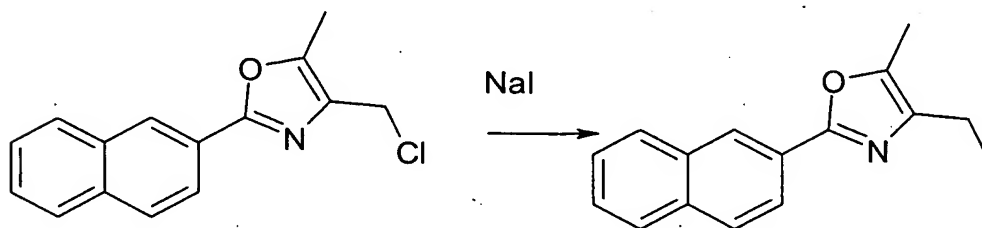
4-Chloromethyl-5-methyl-2-naphthalen-2-yl-oxazole

40 g 4,5-Dimethyl-2-naphthalen-2-yl-oxazole 3-oxide werden in 200 ml Chloroform gelöst, mit 16.7 ml Phosphoroxychlorid versetzt und 30 Minuten unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C abgekühlt, mit Ammoniak ein schwach alkalischer pH-Wert eingestellt und dreimal mit je 500 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen,

über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Eluens n-Heptan:Ethylacetat = 80:1 => 5:1 gereinigt. Man erhält 10.6 g 4-Chloromethyl-5-methyl-2-naphthalen-2-yl-oxazole als farblosen Feststoff.  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClNO}$  (257.72),  $\text{MS}(\text{ESI}) = 258 (\text{M}+\text{H}^+)$ .

5

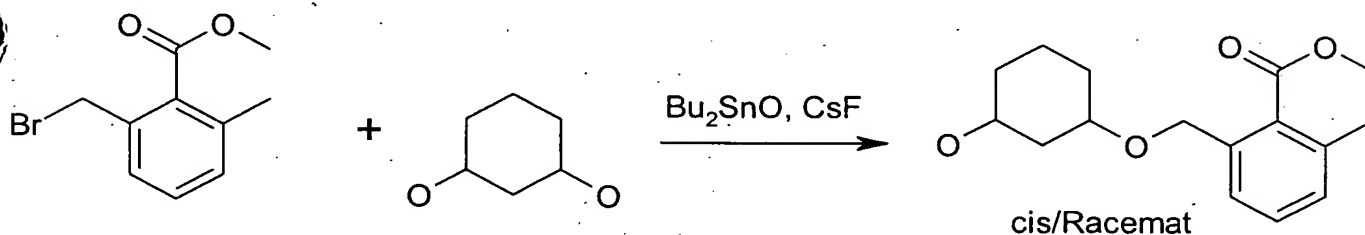
4-Iodomethyl-5-methyl-2-naphthalen-2-yl-oxazole



1.8 g 4-Chloromethyl-5-methyl-2-naphthalen-2-yl-oxazole werden zusammen mit 3 g Natriumiodid in 150 ml Aceton 2 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemischs wird 300 ml Methyl-tert-butylether zugefügt, das Gemisch dreimal mit gesättigter  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und anschließend die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 2.7 g 4-Iodomethyl-5-methyl-2-naphthalen-2-yl-oxazole als hellgelben Feststoff.  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{INO}$  (349.17),  $\text{MS}(\text{ESI}): 350 (\text{M}+\text{H}^+)$ .

15

2-(cis-3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester

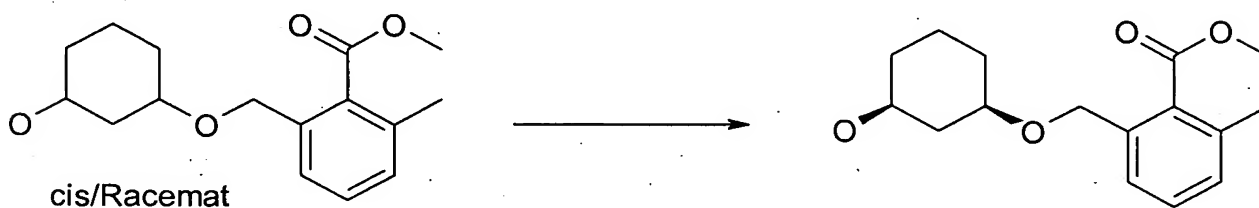


8.7 g 1,3-Cyclohexandiol werden mit 12 g Dibutylzinnoxid in 600 ml Toluol gelöst und unter Rückfluß am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsvolumen wird während der Reaktionsdauer auf die Hälfte reduziert. Nach 4 Std. wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemp. gekühlt und mit 300 ml DMF, 9.0 g 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester und 9.4 g

20

Cäsiumfluorid versetzt. Man rührt 12 Std. bei Raumtemp. nach. Das Reaktionsgemisch wird durch Zugabe von Ethylacetat verdünnt und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch  
 5 Flash-Chromatographie an Kieselgel ((n-Heptan/Ethylacetat = 50:1 -> 1:2) gereinigt. Man erhält 6 g 2-(cis-3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester als Öl.  $C_{16}H_{22}O_4$  (278.35), MS(ESI): 279 ( $M + H^+$ ).

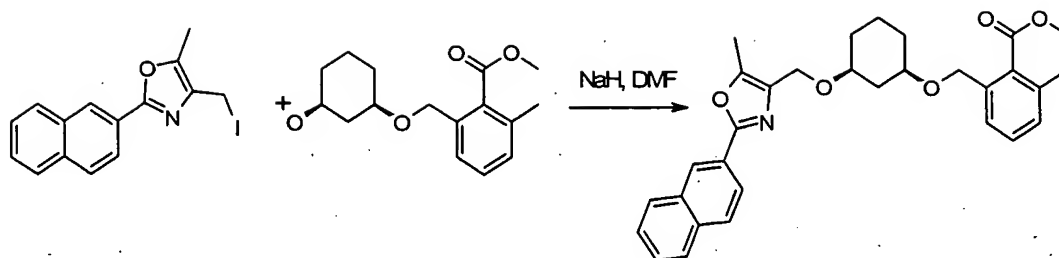
2-((1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester



8 g 2-(cis-3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester werden in 100 ml Vinylacetat gelöst und mit 1 g Candida Antartika Lipase-B versetzt. Nach siebenstündigem Rühren bei Raumtemp. wird das Enzym abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-  
 15 Chromatographie an Kieselgel ((n-Heptan/Ethylacetat = 10:1) gereinigt. Man erhält 3.9 g des Alkohols 2-((1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester als farbloses Öl.  $C_{16}H_{22}O_4$  (278.35), MS(ESI): 279 ( $M + H^+$ ), ee = 98% ((Chiralpak AD/2 250x4,6; n-Heptan:Ethanol:Methanol = 25:1:0.5 +  
 20 0.1 % Trifluoressigsäure,  $R_t$  = 8.9 min; Retentionszeit des Enantiomers:  $R_t$  = 9.9 min).

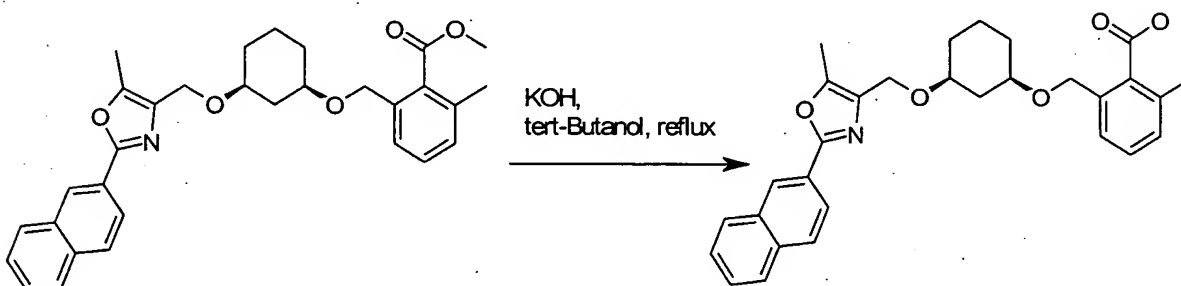
2-Methyl-6-[(1R,3S)-3-(5-methyl-2-naphthalen-2-yl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäuremethylester





Zu einer Lösung von 200 mg 2-((1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester in 5 ml Dimethylformamid werden bei Raumtemp.  
 5 50 mg 60-proz. Natriumhydrid-Suspension gegeben und anschließend 380 mg 4-Iodomethyl-5-methyl-2-naphthalen-2-yl-oxazole. Nach einer Std. wird Methyl-tert.-butylether zugegeben und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der  
 10 Rückstand durch RP-HPLC gereinigt. Man erhält 94 mg 2-Methyl-6-[(1R,3S)-3-(5-methyl-2-naphthalen-2-yl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoic acid methyl ester als hellgelbes Öl. C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub> (499.61), MS(ESI): 500 (M + H<sup>+</sup>).

2-Methyl-6-[(1R,3S)-3-(5-methyl-2-naphthalen-2-yl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]- benzoic acid



94 mg 2-Methyl-6-[(1R,3S)-3-(5-methyl-2-naphthalen-2-yl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]- benzoic acid methyl ester werden in einer Mischung aus 10

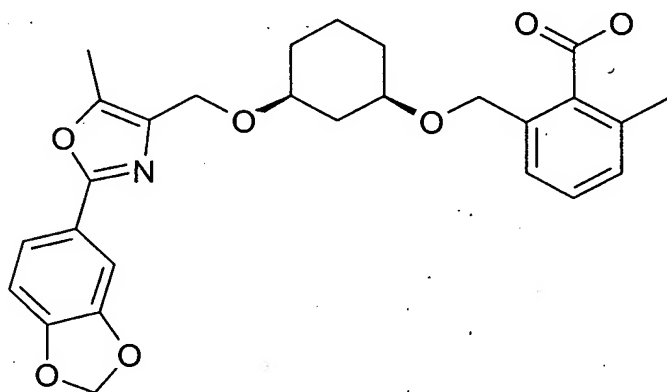
ml tert.-Butanol und 1 ml 10 N Kaliumhydroxidlauge bei 90°C gerührt. Nach zwei Tagen wird mit Salzsäure angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch RP-HPLC gereinigt.

- 5 Man erhält 72 mg 2-Methyl-6-[(1R,3S)-3-(5-methyl-2-naphthalen-2-yl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäure als amorphen Feststoff.

$C_{30}H_{31}NO_5$  (485.59), MS(ESI): 486 ( $M + H^+$ ).

### Beispiel II

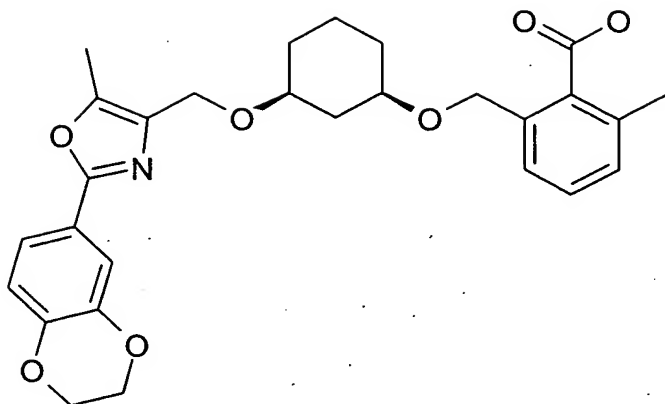
- 10 Analog zu **Beispiel I** wurde ausgehend von Diacetylmonoxim, Benzo[1,3]dioxole-5-carbaldehyde und 2-((1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester 2-[(1R,3S)-3-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl-benzoesäure erhalten.



15  $C_{27}H_{29}NO_7$  (479.53), MS(ESI): 480 ( $M + H^+$ ).

### Beispiel III

- 20 Analog zu **Beispiel I** wurde ausgehend von Diacetylmonoxim, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxine-6-carbaldehyde und 2-((1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester 2-[(1R,3S)-3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl-benzoesäure erhalten.



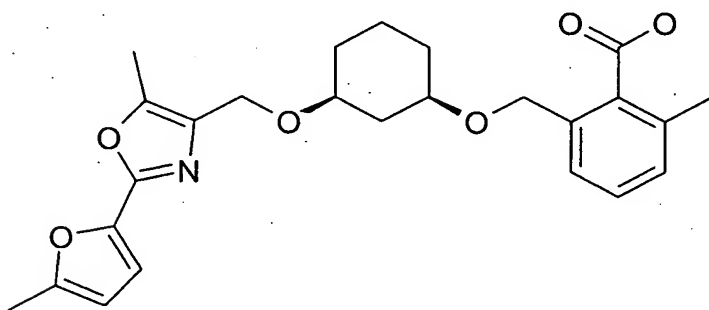
$C_{28}H_{31}NO_7$  (493.56), MS(ESI): 494 ( $M + H^+$ ).

5

#### Beispiel IV

Analog zu **Beispiel I** wurde ausgehend von Diacetylmonoxim, Furan-2-carbaldehyde und 2-((1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoesäuremethylester 2-Methyl-6-((1R,3S)-3-[5-methyl-2-(5-methyl-furan-2-yl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-benzoesäure erhalten.

10

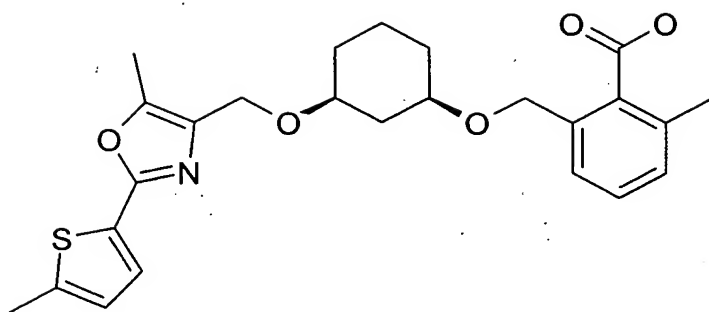


$C_{25}H_{29}NO_6$  (439.51), MS(ESI): 440 ( $M + H^+$ ).

15

#### Beispiel V

Analog zu **Beispiel I** wurde ausgehend von Diacetylmonoxim, 5-Methyl-thiophene-2-carbaldehyde und 2-((1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoesäuremethylester 2-Methyl-6-((1R,3S)-3-[5-methyl-2-(5-methyl-thiophen-2-yl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-benzoesäure erhalten.



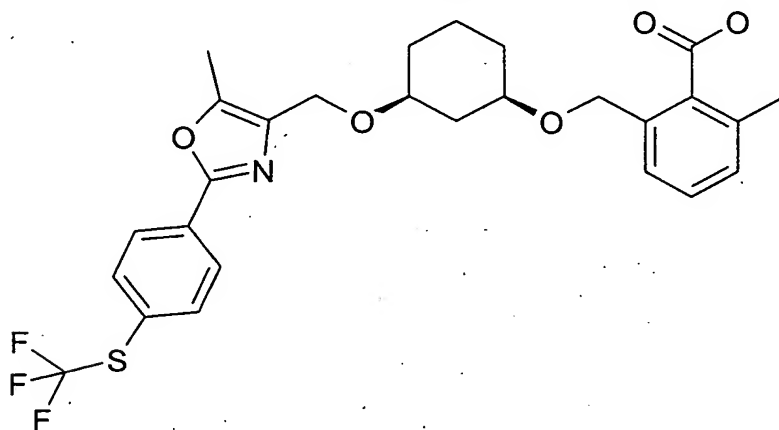
$C_{25}H_{29}NO_5S$  (455.58), MS(ESI): 456 ( $M + H^+$ ).

5

### Beispiel VI

Analog zu **Beispiel I** wurde ausgehend von Diacetylmonoxim, 4-Trifluoromethylsulfanyl-benzaldehyd und 2-((1R,3S)-3-Hydroxycyclohexyloxy)methyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester 2-((1R,3S)-Methyl-6-{3-[5-methyl-2-(4-trifluoromethylsulfanyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy)methyl}-benzoesäure erhalten.

10



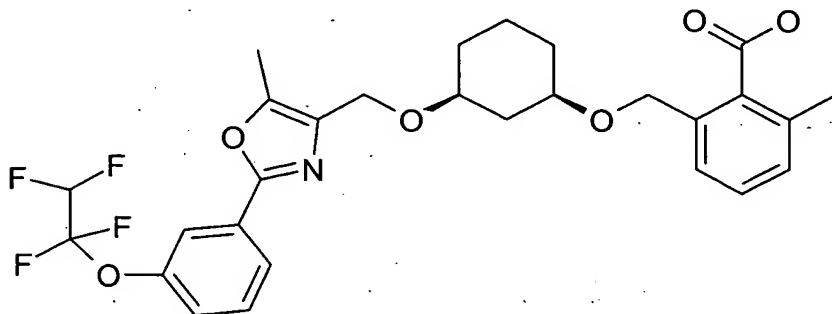
$C_{27}H_{28}F_3NO_5S$  (535.58), MS(ESI): 536 ( $M + H^+$ ).

15

### Beispiel VII

Analog zu **Beispiel I** wurde ausgehend von Diacetylmonoxim, 3-Pentafluoroethoxy-benzaldehyde und 2-((1R,3S)-3-Hydroxycyclohexyloxy)methyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester 2-((1R,3S)-Methyl-6-(3-

[5-methyl-2-[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-ethoxy)-phenyl]-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-benzoesäure erhalten.



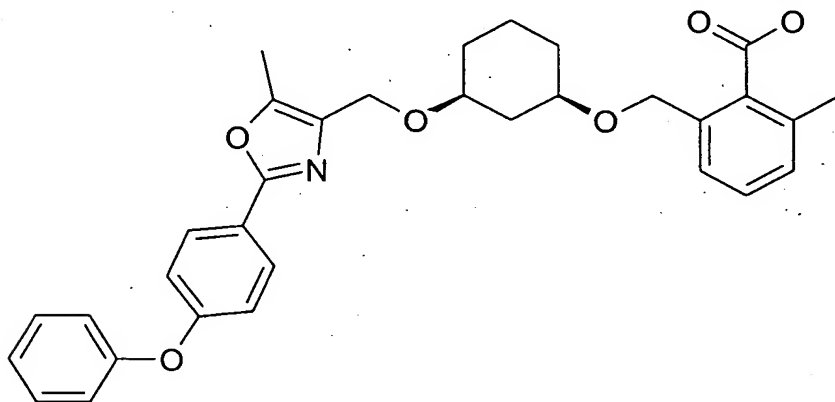
$C_{28}H_{29}F_4NO_6$  (551.54), MS(ESI): 552 ( $M + H^+$ ).

5

### Beispiel VIII

Analog zu **Beispiel I** wurde ausgehend von Diacetylmonoxim, 4-Phenoxybenzaldehyde und 2-((1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-

10 benzoessäuremethylester 2-((1R,3S)-Methyl-6-[3-[5-methyl-2-(4-phenoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäure erhalten.



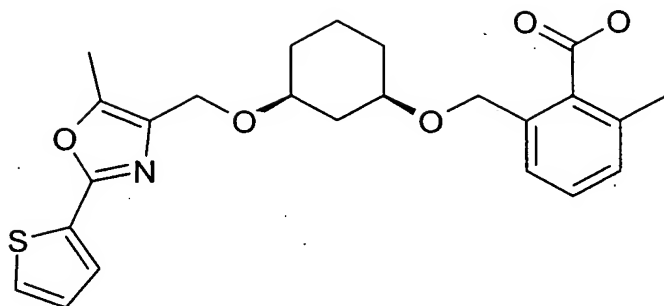
$C_{32}H_{33}NO_6$  (527.62), MS(ESI): 528 ( $M + H^+$ ).

15

### Beispiel IX

Analog zu **Beispiel I** wurde ausgehend von Diacetylmonoxim, Thiophene-2-carbaldehyde und 2-((1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-

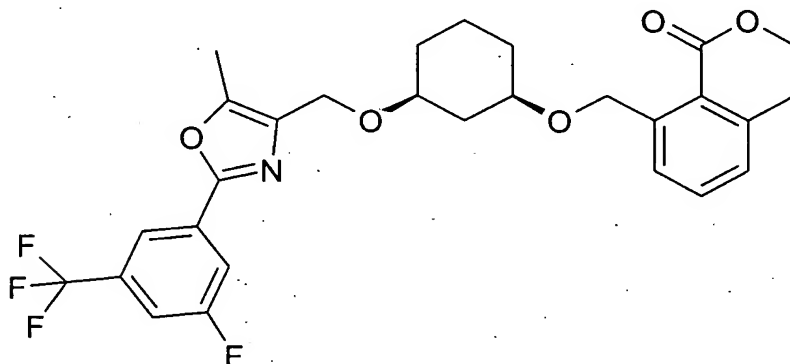
20 benzoessäuremethylester 2-((1R,3S)-Methyl-6-[3-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäure erhalten.



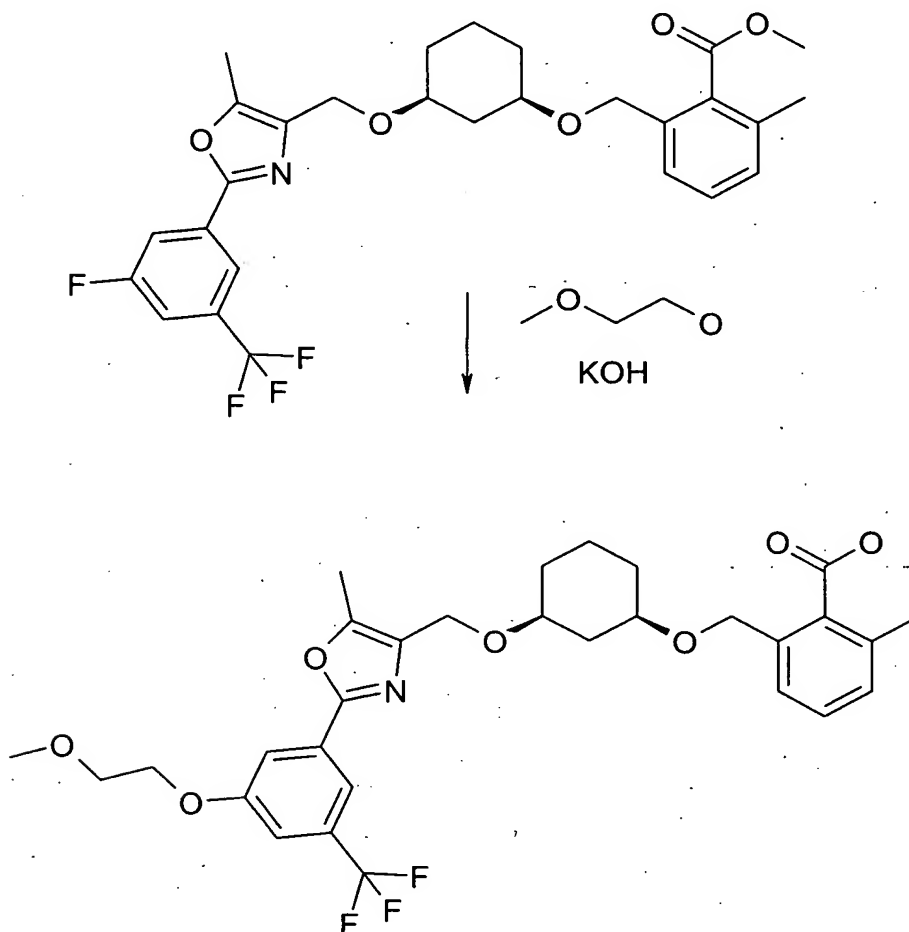
$C_{24}H_{27}NO_5S$  (441.55), MS(ESI): 442 ( $M + H^+$ ).

### 5 Beispiel X

Analog zu **Beispiel I** wurde ausgehend von Diacetylmonoxim, 3-Fluor-5-trifluoromethyl-benzaldehyde und 2-((1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester 2-((1R,3S)-{3-[2-(3-Fluor-5-trifluormethyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-6-methyl-benzoesäuremethylester erhalten.



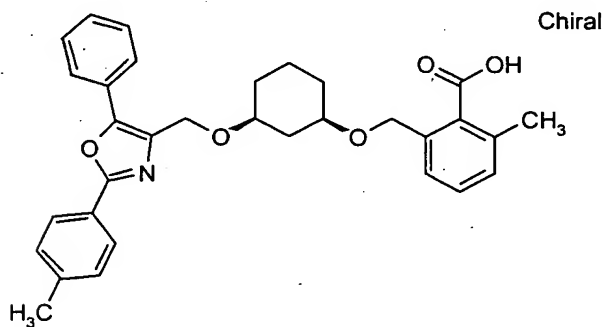
$C_{28}H_{29}F_4NO_5$  (535.54), MS(ESI): 536 ( $M + H^+$ ).



Eine Mischung aus 128 mg 2-((1R,3S)-3-[2-(3-Fluor-5-trifluormethyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-

5 benzoessäuremethylester, 5 ml Ethylenglykolmonomethylether und 0,6 ml 10N  
 KOH wurden 24 unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Salzsäure  
 angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen  
 werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt  
 und der Rückstand durch RP-HPLC gereinigt. Man erhält 56 mg 2-((1R,3S)-3-{2-  
 10 [3-(2-Methoxy-ethoxy)-5-trifluoromethyl-phenyl]-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy}-  
 cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäure als farbloses Öl mit dem  
 Molekulargewicht  $C_{29}H_{32}F_3NO_7$  (563.58), MS(ESI): 564 ( $M + H^+$ ).

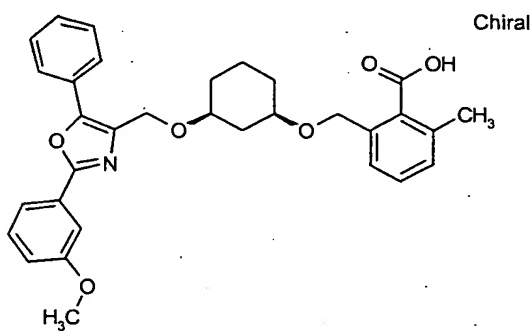
Analog zu **Beispiel I** wurde ausgehend von 1-Phenyl-1,2-propandione-2-oxime, p-Toluolaldehyd und 2-((1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoesäuremethylester 2-Methyl-6-[(1R,3S)-3-(5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäure erhalten.



C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub> (511.62), MS(ESI) = 512 (M+H<sup>+</sup>).

### Beispiel XII

- 10 Analog zu **Beispiel I** wurde ausgehend von 1-Phenyl-1,2-propandione-2-oxime, m-Anisaldehyd und 2-((1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoesäuremethylester 2-{(1R,3S)-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-6-methyl-benzoesäure erhalten.



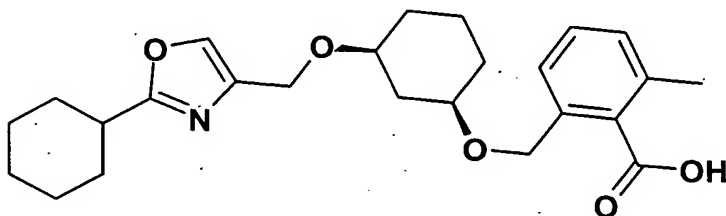
C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>6</sub> (527.62), MS(ESI) = 528 (M+H<sup>+</sup>).

### Beispiel XIII

- 20 Analog zu **Beispiel I** wurde ausgehend von 2-Cyclohexyl-4-iodomethyl-oxazol und 2-((1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoesäuremethylester 2-



[(1R,3S)-3-(2-Cyclohexyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl-benzoesäure erhalten.



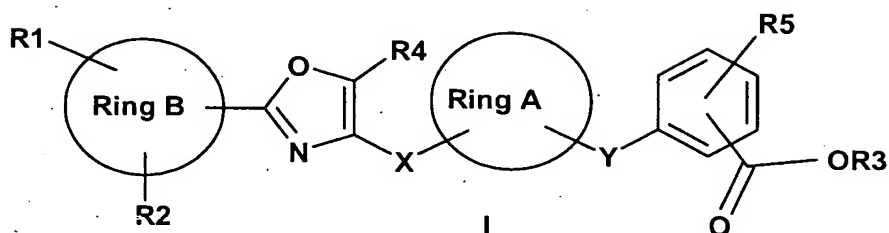
5  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_5$  (421.50); MS(ESI): 422 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Patentansprüche:

DEAV2003/0017

Dr. WI

5 1. Verbindungen der Formel I,



10 worin bedeuten

Ring A (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkandiyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkendiyl, wobei in den Cycloalkandiyl- oder Cycloalkendiylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

15 Ring B a) Phenyl; oder

b) 5 – 12 gliedriger heteroaromatischer Ring, der ein bis vier Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, 8 bis 14 gliedriger aromatischer Ring, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl;

20 R1 a) im Falle Ring B = a):  
SCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, O-Phenyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl;

b) im Falle Ring B = b):  
25 H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, O-Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl;

c) im Falle Ring B = a) und R<sub>4</sub> = Phenyl:  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R2 H, CF<sub>3</sub>;

R4 a) im Falle Ring B = a):

Phenyl;

b) im Falle Ring B = b):

H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

c) im Falle Ring B = a) und R1 = a):

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R5 H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R3 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

X (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkandiyl, wobei in der Alkandiylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

Y (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkandiyl, wobei in der Alkandiylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

Ring A (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkandiyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkendiyl, wobei in den Cycloalkandiyl- oder Cycloalkendiylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

Ring B a) Phenyl, oder

b) 5 – 12 gliedriger heteroaromatischer Ring, der ein bis vier Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, 8 bis 14 gliedriger aromatischer Ring, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl;

5

R1

a) im Falle Ring B = a):

SCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, O-Phenyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl;

b) im Falle Ring B = b):

10

H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, O-Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl;

c) im Falle Ring B = a) und R4 = Phenyl:

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

15

R

H, CF<sub>3</sub>;

R4

a) im Falle Ring B = a):

Phenyl;

20

b) im Falle Ring B = b):

H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

c) im Falle Ring B = a) und R1 = a):

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

25

R5

H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R3

H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

30

X

CH<sub>2</sub>-O;

Y (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkandiyl, wobei in der Alkandiylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können.

5 3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

10 Ring A (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkandiyl, worin ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann;

Ring B a) Phenyl; oder

15 b) 5 – 12 gliedriger heteroaromatischer Ring, der ein bis vier Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, 8 bis 14 gliedriger aromatischer Ring, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl;

20 R1 a) im Falle Ring B = a):  
SCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, O-Phenyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl;

b) im Falle Ring B = b):  
H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, O-Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl;

25 c) im Falle Ring B = a) und R4 = Phenyl:  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R2 H, CF<sub>3</sub>;

30 R4 a) im Falle Ring B = a):  
Phenyl;

b) im Falle Ring B = b):

H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

c) im Falle Ring B = a) und R1 = a):

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

5

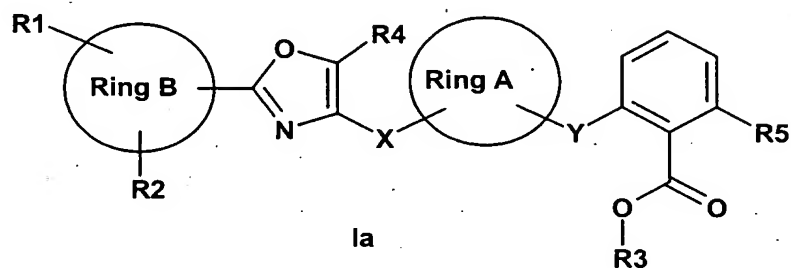
R5 H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R3 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

10 X CH<sub>2</sub>-O;

Y CH<sub>2</sub>-O.

15 4. Verbindungen der Formel Ia



20 worin Ring A, Ring B, R1, R2, R3, R4, R5, X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 3 definiert sind.

5. Verbindungen der Formel Ia gemäß Anspruch 4, worin bedeuten

25 R3 H und

R5 Methyl.

6. Verbindungen der Formel Ia gemäß den Ansprüchen 4 oder 5, worin bedeuten

5 Ring A (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkandiyl;

Ring B a) Phenyl; oder

10

b) 5 – 12 gliedriger heteroaromatischer Ring, der ein bis vier Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, 8 bis 14 gliedriger aromatischer Ring, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl;

R1

a) im Falle Ring B = a):  
SCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, O-Phenyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl;

15

b) im Falle Ring B = b):  
H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, O-Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl;

20

c) im Falle Ring B = a) und R4 = Phenyl:  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R2

H, CF<sub>3</sub>;

25

R4

a) im Falle Ring B = a):  
Phenyl;

b) im Falle Ring B = b):  
H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

30

c) im Falle Ring B = a) und R1/R2 = a):  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R5 Methyl;

R3 H;

5 X  $\text{CH}_2\text{-O}$ ;

Y  $\text{CH}_2\text{-O}$ .

10 7. Verbindungen der Formeln I und Ia gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der zentrale Cycloalkandiylring 1,3-cis verknüpft ist.

15 8. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7.

9. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und ein oder mehrere Wirkstoffe.

20

10. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und ein oder mehrere Lipid- oder Triglycerid-senkende Wirkstoffe

25

11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

30



12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Typ II Diabetes.

5

13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Syndrom X.

10

14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von gestörter Glucose Toleranz.

15

15. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Essstörungen.

20

16. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Obesitas.

25

17. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Kardiomyopathie.

30

18. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

19. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Osteoporose.

20. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Atherosklerose.

21. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Morbus Alzheimer.

22. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Entzündungen.

23. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

24. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Typ II Diabetes.

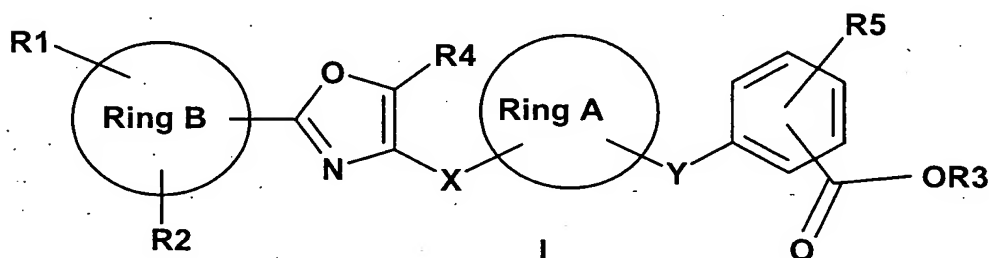
25. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Syndromen X.

5 26. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

Diarylcycloalkylderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als  
5 Arzneimittel

Die Erfindung betrifft Diarylcycloalkylderivate, sowie deren physiologisch  
verträgliche Salze, Racemate und physiologisch funktionelle Derivate..

10 Es werden Verbindungen der Formel I,



worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch  
15 verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die  
Verbindungen haben Lipid- und/oder Triglycerid-senkende Eigenschaften und  
eignen sich z.B. zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, von Typ II  
Diabetes und von Syndrom X.